

46  
66-

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

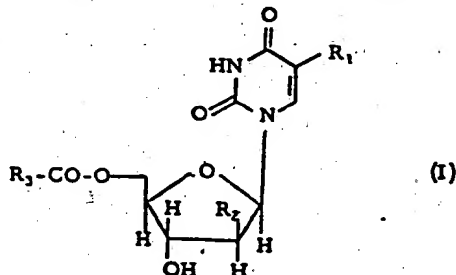
EP 0355255

JUL 1982

61888 E/30 B03 THIL-09.01.81  
 THILO & CO GMBH \*EP-56-265  
 09.01.81-DE-100478 (21.07.82) A61k-31/70 C07h-19/03  
 Antiviral thymine or 5-iodo-uracil nucleoside 5' ester derivs. - prepd. by esterification of the free pyrimidine nucleoside(s) with carboxylic acid reactive deriv.

D/S: E(AT CH DE FR GB IT LI SE).

Thymine or 5-iodo-uracil nucleoside 5'-ester derivs. (I) are new:



(R<sub>1</sub> is CH<sub>3</sub> or I;  
 R<sub>2</sub> is H or OH; and

8(4-B3, 12-A6) 2

R<sub>3</sub> is 1-17C straight or branched chain alkyl, 5-10C cycloalkyl or phenyl).

#### USE

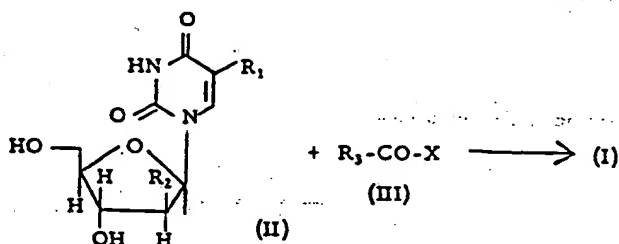
(I) are lipophilic pro-drugs of the parent nucleosides, e.g. the antiviral agents 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) and β-D-arabinofuranosylthymine (Ara-T). The cpds. exhibit good absorption properties, with subsequent rapid cleavage to release the active parent substance.

#### SPECIFICALLY CLAIMED

8 Cpd., including 5'-O-acetyl-β-D-arabinofuranosyl-thymine; 5-iodo-5'-O-valeroyl-2'-deoxy-β-D-uridine; and 5'-O-pivaloyl-β-D-arabinofuranosyl-thymine.

#### PREPARATION

EP-56265+



(where X is a reactive gp., pref. halogen).

The reaction is pref. carried out in an organic solvent (pref. DMF or acetonitrile) in the presence of a tert. base (pref. pyridine or triethylamine); the base can also be used as solvent. Reaction temp. is pref. -10 to 100°C, esp. -5 to 20°C.

#### EXAMPLE

$\beta$ -D-Arabinofuranosyl-thymine (1g) in dry pyridine (50 ml.) is treated over 1 hr. at -10°C with acetyl chloride (0.32g) in anhyd. acetonitrile (10 ml.). After standing several days in a refrigerator, the mixt. is evapd. in vacuo and the residue partitioned between ethyl acetate and a

small amt. of water. The aq. phase is extd. with further ethyl acetate and the combined organic phases are dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and evapd. The residue is crystallised from EtOH/pentane to give 5'-O-acetyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-thymine (0.47g) as colourless crystals, m.pt. 196°C, purity 97% (13pp280).  
(G) ISR: No Search Report.

EP--56265



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 056 265  
A2

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 82100104.7

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 H 19/08, A 61 K 31/70

Anmeldetag: 08.01.82

Priorität: 09.01.81 DE 3100478

Anmelder: Dr. Thilo & Co. GmbH, Rudolf-Diesel-Ring 21,  
D-8029 Sauerlach (DE)

Veröffentlichungstag der Anmeldung: 21.07.82  
Patentblatt 82/29

Erfinder: Löbering, Hans-Georg, Dr. rer. nat,  
Vogelherd 10, D-8035 Gauting-Buchendorf (DE)  
Erfinder: Miestreck, Helmut, Dr. med,  
Brammenstrasse 26, D-4600 Dortmund 13 (DE)

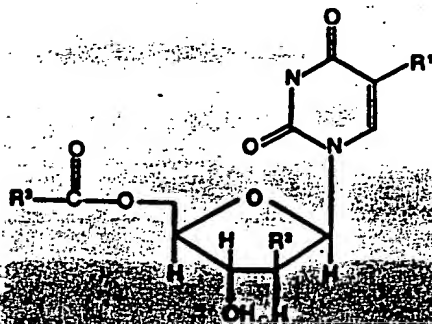
Benannte Vertragsstaaten: AT CH DE FR GB IT LI SE

Vertreter: Von Fünor, Alexander, Dr. K. L. Schiff Dr. A. v.  
Fünor et al, Dipl. Ing. P. Strehl Dr. U. Schübel-Hopf Dipl.  
Ing. D. Ebbinghaus Dr. Ing. D. Finck Patentanwalte  
Mariahilfplatz 2&3, D-8000 München 90 (DE)

5'-Ester von Pyrimidinnucleosiden mit antiviraler Wirksamkeit, Verfahren zur Herstellung und daraus hergestellte Arzneimittel.

Erfindungsgemäss werden 5'-Ester von Pyrimidinnucleosiden der allgemeinen Formel

Die Ester sind in der Pharmazie einsetzbar und zwar in Arzneimitteln als antivirale Wirkstoffe.



EP 0 056 265 A2

SCHIFF v. FÜNER STREHL SCHÜBEL-HOPF EBBINGHAUS FINCK

MARIAHILFPLATZ 2 & 3, MÜNCHEN 90  
POSTADRESSE: POSTFACH 95 0160, D-8000 MÜNCHEN 95ALSO PROFESSIONAL REPRESENTATIVES  
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICEKARL LUDWIG SCHIFF (1904-1978)  
DIPL. CHEM. DR. ALEXANDER v. FÜNER  
DIPL. ING. PETER STREHL  
DIPL. CHEM. DR. URSULA SCHÜBEL-HOPF  
DIPL. ING. DIETER EBBINGHAUS  
DR. ING. DIETER FINCKTELEFON (089) 48 2064  
TELEX 8-23665 AURO D  
TELEGRAMME AUROMARCPAT MÜNCHEN

Unsere Akte: EPA-22399

5'-ESTER VON PYRIMIDINNUCLEOSIDEN MIT ANTIVI-  
RALER WIRKSAMKEIT, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG  
UND DARAUS HERGESTELLTE ARZNEIMITTEL

5 IDU (5-Jod-2'-desoxy-uridin) (P.K. Chang et al., Med. Chem. 6, 428 /1963) und Ara-T (ß-D-Arabinofuranosylthymine) (G.A. Gentry, J.F. Answell, Virology 65 (1), 294/1975) sind zwei bekannte, antiviral wirksame Substanzen. Mangelnde Lipophilie hat jedoch eine schlechte Resorption beider Substanzen

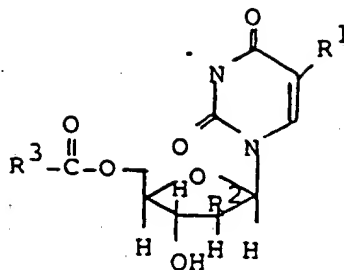
10 zur Folge. Mit Hilfe einer DMSO-Lösung von IDU hat man zwar eine verbesserte Resorption (J. Verboo, J. antimicrob. Chemother. London, 5, 126 /1979) erreichen können, die Anwendung von DMSO ist jedoch umstritten.

15 Aufgabe der Erfindung war daher die Synthese lipophiler Prodrugs beider Substanzen, wobei sowohl eine gute Resorption als auch anschließend eine schnelle Spaltung, d.h. eine leichte Freisetzung der Nucleoside aus den Prodrugs erreicht werden sollte.

20

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung von 5'-Ester von Pyrimidinucleosiden der allgemeinen Formel I:

5



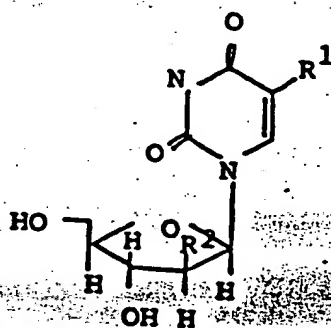
worin  $R^1$  eine Methylgruppe oder ein Jodatom,  $R^2$  ein Wasserstoff oder eine Hydroxylgruppe,  $R^3$  eine verzweigte oder un-  
 10 verzweigte Alkylgruppe von 1 bis 17 C-Atomen, Cycloalkylgruppe mit 5 bis 10 C-Atomen oder eine Phenylgruppe bedeuten.

Eine bevorzugte Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen um-  
 faßt den Fall, wenn  $R^2$  Wasserstoff im Falle von  $R^1 = J$  oder  
 15 eine Hydroxylgruppe im Falle von  $R^1 = \text{Methyl}$  ist.

Besonders bevorzugt sind 5'-Acetyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-  
 thymin, 5'-Valeroyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-thymin, 5-Jod-5'-  
 valeroyl-2'-desoxy- $\beta$ -D-uridin, 5'-Cyclohexanoyl-5-jod-2'-  
 20 desoxy- $\beta$ -D-uridin und 5'-Palmitoyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-  
 thymin, 5'-Pivaloyl- $\beta$ -D-arabinofuranosylthymin, 5'-Butyryl-  
 5-jod-2'-desoxy- $\beta$ -D-uridin, 5'-Benzoyl-5-jod-2'-desoxy- $\beta$ -  
 D-uridin.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden erfindungsgemäß  
 dadurch hergestellt, daß man ein Nucleosid der allgemeinen  
 Formel II

30



35



SCHIFF v. FÜNER STREHL SCHÜBEL-HOPF EBBINGHAUS FINCK

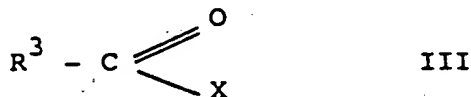
MARIAHILFPLATZ 2 & 3, MÜNCHEN 90  
POSTADRESSE: POSTFACH 95 01 60, D-8000 MÜNCHEN 1, 35ALSO PROFESSIONAL REPRESENTATIVES  
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICEKARL LUDWIG SCHIFF (1904-1978)  
DIPL. CHEM. DR. ALEXANDER v. FÜNER  
DIPL. ING. PETER STREHL  
DIPL. CHEM. DR. URSULA SCHÜBEL-HOPF  
DIPL. ING. DIETER EBBINGHAUS  
DR. ING. DIETER FINCKTELEFON (089) 482054  
TELEX 5-23565 AURO D  
TELEGRAMME AUROMARCPAT MÜNCHEN

Unsere Akte: EPA-22399

## 5'-ESTER VON PYRIMIDINNUCLEOSIDEN MIT ANTIVIRALER WIRKSAMKEIT, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND DARAUS HERGESTELLTE ARZNEIMITTEL

- 5 IDU (5-Jod-2'-desoxy-uridin) (P.K. Chang et al., Med. Chem. 6, 428 /1963) und Ara-T (β-D-Arabinofuranosylthymine) (G.A. Gentry, J.F. Ansell, Virology 65 (1), 294/1975) sind zwei bekannte, antiviral wirksame Substanzen. Mangelnde Lipophilie hat jedoch eine schlechte Resorption beider Substanzen
- 10 zur Folge. Mit Hilfe einer DMSO-Lösung von IDU hat man zwar eine verbesserte Resorption (J. Verboon, J. antimicrob. Chemother. London, 5, 126 /1979) erreichen können, die Anwendung von DMSO ist jedoch umstritten.
- 15 Aufgabe der Erfindung war daher die Synthese lipophiler Prodrugs beider Substanzen, wobei sowohl eine gute Resorption als auch anschließend eine schnelle Spaltung, d.h. eine leichte Freisetzung der Nucleoside aus den Prodrugs erreicht werden sollte.
- 20 Die erfindungsgemäße Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung von 5'-Ester von Pyrimidinucleosiden der allgemeinen Formel

worin  $R^1$  und  $R^2$  die obengenannten Bedeutungen besitzen, mit Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel III



5

worin  $R^3$  die obengenannten Bedeutungen besitzt, und X eine zur Esterbildung mit der Hydroxylgruppe in 5'-Stellung befähigte Gruppe, insbesondere eine Halogengruppe darstellt.

10

Vorzugsweise setzt man die Reaktionspartner in einem organischen Lösungsmittel, insbesondere Dimethylformamid oder Acetonitril unter Zugabe einer tert. Base um oder man verwendet die tert. Base, insbesondere Pyridin oder Triäthylamin gleich als Lösungsmittel.

15

Die Reaktionstemperatur kann vorteilhaft zwischen  $-10$  und  $+100^\circ\text{C}$ , bevorzugt bei  $-5$  und  $+20^\circ\text{C}$  gehalten werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in der Pharmazie zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirksamkeit eingesetzt werden.

Besonders gute Resultate erhält man durch spezifische Veresterung der 5'-Stellung des Nucleosidzuckerrestes zu lipophilen 5'-Carbonsäureestern, wobei Untersuchungen der esteratischen Spaltung mit verschiedenen Esterasetypen und mit Humanserum ergaben, daß sich unverzweigte Ester bezüglich der Spaltungsgeschwindigkeit besonders vielversprechend verhalten (Tab. 1).

30

Das 5'-Acetat des Ara-T besitzt die erstaunliche Eigenschaft, in Wasser wesentlich leichter löslich zu sein als das reine Ara-T. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, leichtlich höherprozentige wässrige Arzneimittellösungen herzustellen.

35



Tabelle 1

Relative Spaltungsgeschwindigkeiten durch verschiedene Esterasen zu den freien Nucleosiden.

5		5'-Ace-	5'-Piva-	5'-Buty-	5'-Va-
		tat	lat	rat	lerat
	Cornea + Kammerwasser von Ochsenaugen	20	1	100	100
	Humanserum	20	10	100	100
10	Schweineleberesterase	1	10	100	100
	Acetylcholinesterase	100	1	10	10
<hr/>					
	100 = sehr schnell				
15	10 = langsam				
	1 = sehr langsam				

- 20 Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele erläutert, die jedoch keinerlei Beschränkung darstellen.

Beispiel 1

25 5'-Acetyl-β-D-arabinofuranosyl-thymin

1 g β-D-Arabinofuranosylthymin wird in 50 ml getrocknetem Pyridin gelöst und bei -10°C innerhalb von 1 Stunde mit 0,32 g Acetylchlorid in 10 ml wasserfreiem Acetonitril ver-  
 30 setzt. Nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Essigester und etwas Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird noch mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft und der  
 35 Feststoff aus Äthanol/Pentan kristallisiert.

Die farblosen Kristalle der 5-Acetyl-100% α-D-Arabinofuranosyl-thymin

punkt 196°C werden in einer Reinheit von 97 % und einer Ausbeute von 40 % erhalten.

In analoger Weise erhält man die Verbindungen 2, 3, 15 und 5 16 (Tabelle 2 und 3).

### Beispiel 2

#### 5'-Valeroyl-β-D-arabinofuranosyl-thymin

10

1 g β-D-Arabinofuranosylthymin wird in 20 ml Pyridin gelöst und unter Eiskühlung bei etwa + 5°C 0,56 g Valeriansäurechlorid in 5 ml wasserfreiem Acetonitril zugetropft. Nach mehrtägigem Stehenlassen unter Ausschluß von Feuchtigkeit werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgezogen und der ölige Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die Essigesterphase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 0,1 n HCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Kristallisation aus Äthanol/Heptan und aus 25%-igem wässrigen Äthanol werden farblose Blättchen des reinen 5'-Valeroyl-β-D-arabinofuranosyl-thymins in einer Ausbeute von 75 % (0,99 g) erhalten. Schmelzpunkt 198°C.

25 Analog zu diesem Beispiel erhält man die Verbindungen 3 bis 13 und 17 bis 27.

### Beispiel 3

#### 30 5-Jod-5'-valeroyl-2'-desoxy-β-D-uridin

Zu einer Suspension von 1 g Joddesoxyuridin in 28 ml Dimethylformamid werden 2 ml Pyridin gegeben und bei + 5°C unter gutem Rühren 0,37 g Valeroylchlorid zugetropft. Nach mehrtägigem Stehen unter Feuchtigkeitsausschluß wird gemäß Bei-

spiel 2 aufgearbeitet und man erhält nach Kristallisation aus Äthanol/Pentan farblose Blättchen des 5'-Esters in einer Ausbeute von 45 % (0,56g). Schmelzpunkt 146°C.

#### 5 Beispiel 4

5'-Cyclohexanol-5-jod-2'-desoxy-β-D-uridin

Zu 0,354 g Joddesoxyuridin in 10 ml Pyridin werden unter  
10 Eiskühlung 0,161 g Cyclohexansäurechlorid in 5 ml Acetonitril zugegeben, 2 Tage unter Feuchtigkeitsausschluß stehengelassen, kurz auf 80°C erwärmt, die flüchtigen Bestandteile dann abgezogen und das zurückbleibende Öl zwischen Essigester und Wasser verteilt. Nach Abtrennen und Abdampfen  
15 des Essigesters wird der Rückstand mit heißem n-Heptan verrührt, bis ein chromatographisch reiner Feststoff des 5'-Cyclohexanolesters vom Schmelzpunkt 105 bis 110°C entstand. Die Ausbeute betrug 34 % (0,16g).

20 Analog zu diesem Beispiel erhält man die Verbindungen 8, 10 und 22 bis 24.

#### Beispiel 5

5'-Palmitoyl-β-D-arabinofuranosylthymine.

25 1 g β-D-Arabinofuranosylthymine wird in 20 ml Pyridin gelöst und unter Eiskühlung 1,2 g Palmitinsäurechlorid zugetropft. Dann wird auf Raumtemperatur erwärmt, zwei Tage unter Feuchtigkeitsausschluß stehengelassen und die klare Lösung im Vakuum eingedampft. Der zähe Rückstand  
30 wird mit Wasser verrührt bis zur Kristallisation, der Feststoff abfiltriert, mit Wasser und 0,1 n HCl nachgewaschen und aus Äthanol/Heptan kristallisiert.

Der farblose Feststoff des 5'-Esters vom Schmelzpunkt 170°C  
35 entstand in einer Ausbeute von 88 % (1,7 g).

Analog diesem Beispiel erhält man Verbindungen 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100.

26 bis 28.

Tabelle 2

5	5'-Acyl-β-D-arabino- furanosylthymine	Rest R <sup>3</sup>	Elementaranalyse		
			C %	H %	N %

10

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

15	1. 5'-Acetyl Fp 196°C	CH <sub>3</sub> -	Ber. 47,98 gef. 47,90	5,37 5,40	9,33 9,28
	2. 5'-Propionyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	ber. 47,39 gef. 47,28	5,51 5,57	8,50 8,52
	3. 5'-Butyryl	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	ber. 48,96 gef. 48,79	5,87 5,81	8,16 8,00
20	4. 5'-Valeroyl Fp 198°C	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	ber. 50,40 gef. 50,51	6,20 6,10	7,84 7,77
	5. 5'-Isobutyryl	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	ber. 48,96 gef. 47,33	5,87 5,56	8,16 8,17
	6. 5'-Pivaloyl Fp 220°C	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	ber. 50,40 gef. 52,00	6,20 6,11	7,84 7,67
25	7. 5'-Hexanoyl	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	ber. 53,93 gef. 52,99	6,79 6,77	7,86 7,88
	8. 5'-Cyclopentanoyl	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> -	ber. 52,01 gef. 51,22	6,00 5,88	7,58 7,47
	9. 5'-Cyclohexanoyl	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	ber. 53,24 gef. 51,12	6,31 6,58	7,30 7,68
30	10. 5'-Adamantanoyl	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> -	ber. 56,08 gef. 54,29	6,50 6,67	6,23 6,42
	11. 5'-Benzoyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	ber. 54,09 gef. 54,11	4,81 4,85	7,42 7,43
	12. 5'-Lauroyl	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> -	ber. 59,98 gef. 59,99	8,24 8,30	15,36 15,37
35	13. 5'-Palmitoyl Fp 179°C	C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> -	ber. 61,07 gef. 59,25	8,67 8,15	16,42 15,77
	14. 5'-Stearoyl	C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> -	ber. 62,16 gef. 62,16	8,83 8,83	17,00 17,00

Tabelle 3

5'-Acyl-5-jod-2'-  
desoxy-β-D-uridin

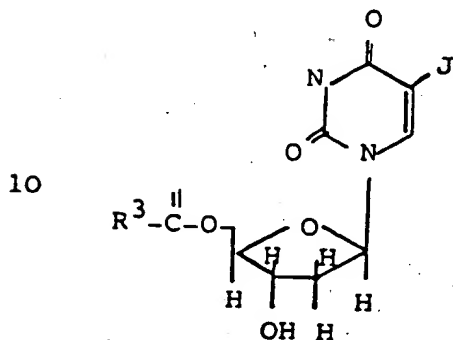
Rest R<sup>3</sup>

Elementaranalyse

C %

P %

N %



15	1	2	3	4	5
15.	5'-Acetyl	CH <sub>3</sub> -	ber. 33,35 gef. 33,44	3,31 3,52	7,07 7,18
16.	5'-Propionyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	ber. 35,14 gef. 35,88	3,96 3,81	6,83 6,59
20	17. 5'-Butyryl Fp 152°C	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	ber. 36,81 gef. 37,25	4,04 3,96	6,60 6,72
18.	5'-Valeroyl Fp 146°C	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	ber. 38,37 gef. 38,36	4,37 4,29	6,37 6,29
19.	5'-Isobutyryl	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	ber. 36,81 gef. 36,65	4,04 4,10	6,60 6,58
25	20 5'-Pivaloyl	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	ber. 38,37 gef. 38,00	4,37 4,22	6,39 6,52
21.	5'-Hexanoyl	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	ber. 39,84 gef. 39,55	4,68 4,66	6,19 6,29
22.	5'-Cyclopentanoyl	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> -	ber. 40,02 gef. 41,00	4,25 4,18	6,22 6,31
30	23. 5'-Cyclohexanoyl Fp 105-110°C	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	ber. 41,39 gef. 41,38	4,56 4,29	6,03 6,12
24.	5'-Adamantanoyl	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> -	ber. 46,43 gef. 45,98	5,07 4,99	5,41 5,55
25.	5'-Benzoyl C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> - Fp 168°C	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	ber. 41,04 gef. 40,59	3,23 3,18	5,98 5,96
12. 35. 26.	5'-Lauroyl C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> -	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> -	ber. 46,98 gef. 47,31	6,20 6,17	5,22 5,21

Tabelle 3 (Fortsetzung)

	1	2	3	4	5
5	27. 5'-Palmitoyl	$C_{15}H_{31}-$	ber. 50,68 gef. 48,71	6,98 6,65	4,73 4,73
	28. 5'-Stearoyl	$C_{17}H_{35}-$	ber. 52,26 gef. 53,14	7,31 7,00	4,51 4,33



MARIAHILFPLATZ 2 & 3, MÜNCHEN 90  
POSTADRESSE: POSTFACH 95 0160, D-8000 MÜNCHEN 95

ALSO PROFESSIONAL REPRESENTATIVES  
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

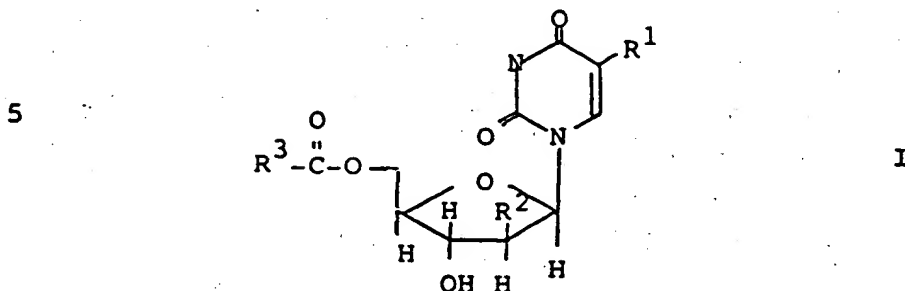
KARL LUDWIG SCHIFF (1904-1978)  
DIPL. CHEM. DR. ALEXANDER v. FÜNER  
DIPL. ING. PETER STREHL  
DIPL. CHEM. DR. URSULA SCHÜBEL-HOPF  
DIPL. ING. DIETER EBBINGHAUS  
DR. ING. DIETER FINCK

TELEFON (089) 48 2054  
TELEX 5-23665 AURO D  
TELEGRAMME AUROMARCPAT MÜNCHEN

- 10 -

# PATENTANSPRÜCHE

1. 5'-Ester von Pyrimidinnucleosiden der allgemeinen Formel I



- 10
- worin  $R^1$  eine Methylgruppe oder ein Jodatome,  
 $R^2$  ein Wasserstoff oder eine Hydroxylgruppe,  
 $R^3$  eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe von  
 1 bis 17 C-Atomen, Cycloalkangruppe mit 5 bis 10  
 15 C-Atomen oder eine Phenylgruppe bedeuten.

2. Ester nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n -  
 z e i c h n e t , daß  $R^2$  Wasserstoff ist im Falle von  $R^1 =$   
 J oder eine Hydroxylgruppe im Falle von  $R^1 =$  Methyl.

- 20 3. 5'-Acetyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-thymin.

4. 5'-Valeroyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-thymin.

- 25 5. 5-Jod-5'-valeroyl-2'-desoxy- $\beta$ -D-uridin.

6. 5'-Cyclohexanoyl-5-jod-2'-desoxy-β-D-uridin.

7. 5'-Palmitoyl-β-D-arabinofuranosylthymine.

5 8. 5'-Pivaloyl-β-D-arabinofuranosylthymine.

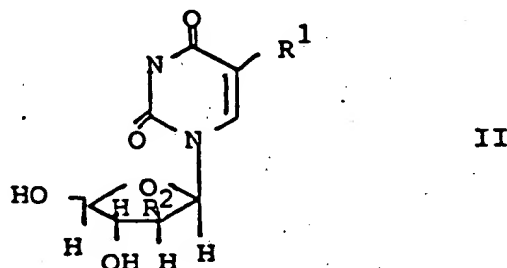
9. 5'-Butyryl-5-jod-2'-desoxy-β-D-uridin.

10. 5'-Benzoyl-5-jod-2'-desoxy-β-D-uridin.

10

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Nucleosid der allgemeinen Formel II

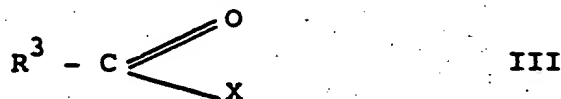
15



20

worin  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen, mit Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel III

25



worin  $R^3$  die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzt und X eine zur Esterbildung mit der Hydroxylgruppe in 5'-Stellung befähigte Gruppe, insbesondere eine Halogengruppe darstellt.

30

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionspartner in einem organischen Lösungsmittel, insbesondere Dimethylformamid oder Acetonitril unter Zugabe einer tert.-Basen umsetzt.

35

oder die tert. Base, insbesondere Pyridin oder Triäthylamin, gleich als Lösungsmittel verwendet.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 oder 12,  
5 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die  
Reaktionstemperatur zwischen  $-10$  und  $+100^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt bei  
 $-5$  bis  $+20^{\circ}\text{C}$ , gehalten werden kann.
14. Verwendung der Verbindungen nach den Ansprüchen 1 bis  
10 in Arzneimitteln.
15. Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und Ver-  
wendung wie in der Beschreibung, insbesondere den Bei-  
spielen offenbart.

15